

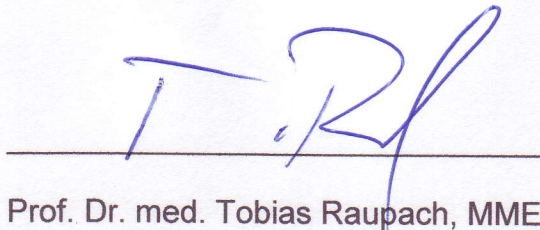
EudraCT - Clinical Trials Register

Upload results of trial 2011-000843-26 as summary attachment (pdf file):

“Abschlussbericht: Veränderungen im autonomen Nervensystem während der Tabakentwöhnung – Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen“

[End of trial date of is before 21st of July 2013]

Approval by coordinating investigator (Leiter der Klinischen Prüfung)



Prof. Dr. med. Tobias Raupach, MME

Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Strasse 40
37075 Göttingen
Germany

Studientitel:
**Veränderungen im autonomen Nervensystem während
der Tabakentwöhnung – Mögliche Effekte
pharmakologischer Interventionen**

**Prüfsubstanz: 1. Vareniclin – Champix®
2. Nikotin – Nicorette TX®**

EudraCT Nummer: 2011-000843-26

Prüfplancode des Sponsors: 201102-TR

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Datum: 31.03.2014

Sponsor der klinischen Prüfung:

Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Name des Fertigarzneimittels: 1. Champix®
2. Nicorette TX®

Name des Wirkstoffs: 1. Vareniclin
2. Nikotin

Leiter der Prüfgruppe (monozentrisch):

PD Dr. med. Tobias Raupach, MME

Autoren des Abschlussberichtes:

PD Dr. med. Tobias Raupach, MME
Dipl.-Math. Sebastian Pfeiffer (Biometrie)

Studienbeginn – Studienabschluss

14.11.2011 – 31.03.2013

(First-Patient-In – Abmeldung)

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | <p>Veränderungen im autonomen Nervensystem während der Tabakentwöhnung – Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen</p> <p>Die klinische Prüfung wurde am 06.07.2011 von der Ethikkommission Göttingen positiv votiert und am 10.08.2011 vom BfArM genehmigt. Zum 31.03.2013 wurde die klinische Prüfung beim BfArM abgemeldet.</p> <p>Die aktuelle Protokollversion ist Version 1.0 vom 10.03.2011</p> <p>Die Fachinformation für Champix vom März 2012 wurde am 28.03.2013 vom BfArM als genehmigungspflichtige Änderung genehmigt.</p> |
| Art des Vorhabens | Klinisch-experimentelle Prüfung der Phase IV nach dem AMG |
| Sponsor / Vertreter | <p>Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen</p> |
| Leiter der Prüfgruppe (monozentrisch) | <p>PD Dr. med. Tobias Raupach, MME Abteilung Kardiologie und Pneumologie Zentrum Innere Medizin Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen Tel: 0551-39-8922 Fax: 0551-39-20900 E-Mail: raupach@med.uni-goettingen.de</p> |
| Studienzentrum | <p>Universitätsmedizin Göttingen Abteilung Kardiologie und Pneumologie Zentrum Innere Medizin Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen</p> |
| Veröffentlichung der Studie | In Vorbereitung |
| Studienzeitraum | <p>Der erste Patient wurde am 14.11.2011 (First-Patient-in) eingeschlossen, der letzte Patient beendete die Studie am 05.01.2013 (Last-Patient-out). Die klinische Prüfung wurde zum 31.03.2013 prüfplangemäß beendet.</p> <p>Studienbeginn – Studienabschluss</p> <p>14.11.2011 – 31.03.2013 First-Patient-In – Abmeldung)</p> |

| | |
|--------------------------------|---|
| Studienziele | <p><u>Primäres Ziel der Prüfung</u> Auswirkungen eines Tabakentzuges auf das sympathovagale Gleichgewicht bei Rauchern ohne Medikation oder mit Nikotinersatztherapie bzw. Vareniclin vs. Placebo.</p> <p><u>Sekundäre Ziele der Prüfung</u> Evaluation von Entzugsserscheinungen und Craving (vor, während und nach dem Entzug) sowie der basalen sympathischen Nerven-Aktivität (Raucher vs. Nie-Raucher). Untersuchung von Parametern des autonomen Systems wie Baroreflexsensitivität und Herzfrequenzvariabilität (vor und während des Entzugs), der Auswirkung von Smoking cues auf das Craving und das sympathovagale Gleichgewicht, sowie der Rückfallquote nach einem Entzug (plus Korrelation mit erhobenen Parametern).</p> |
| Primärer Zielparameter | <p>Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) in Bursts pro 100 Herzschläge, gemessen vor (Baseline) und während des Entzuges (Folgeuntersuchung I).</p> <p>Laut Prüfplan war es vorgesehen, dass die Computersoftware <i>Medis</i>, auf Basis von Screenshots, automatisch die MSNA-Werte bestimmt. Die Software erwies sich jedoch als weniger genau als die manuelle Auswertung. Daher wurden die Bursts mit Hilfe der graphischen Darstellung des MSNA-Signals (produziert durch <i>Medis</i>) identifiziert und manuell ausgezählt (Einheit: Bursts pro zwei Minuten). Dieser Vorgang erfolgte verblindet durch einen Rater und wurde für jede graphische Darstellung zu einem späteren Zeitpunkt und geänderter Reihenfolge nochmals wiederholt. Aus diesen Messungen wurde der sekundäre Endpunkt MSNA in Bursts pro Minute berechnet. Da für die primäre Analyse die Angabe in Bursts pro 100 Herzschläge gesucht war, wurde mittels der parallel aufgezeichneten Herzfrequenz (in bpm) der primäre Endpunkt bestimmt:</p> <p>Bursts pro 100 Herzschläge = Bursts pro Minute * 100 / Herzfrequenz.</p> |
| Sekundäre Zielparameter | <p>(1) MSNA gemessen in Bursts pro Minute.</p> <p>Gleichzeitig zur MSNA-Messung wurden auch die folgenden sekundären Zielparameter aufgezeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> (2) Baroreflexsensitivität (BRS). (3) Herzfrequenzvariabilität (HRV). (4) Arterielle Pulswellengeschwindigkeit (aPWV). (5) Blutdruck (manuell und kontinuierlich). <p>Die HRV wurde während der Studie nicht als ein einzelner Wert bestimmt, sondern durch eine Vielzahl von Werten, welche im Folgenden als HRV-Parameter bezeichnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SDNN in ms. - RMSSD in ms. - pNN50 in %. - Total power (TP) in ms². |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>- Low frequency (LF) in ms^2, High frequency (HF) in ms^2 und Quotient LF/HF.</p> <p>Die bis hier beschriebenen Zielparameter (primär + sekundäre) wurden sowohl in einer Ruhemessung als auch während der beiden folgenden Szenarien gemessen (im Folgenden auch als <i>Messumgebung</i> bezeichnet):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Während Exposition von <i>Smoking cues</i> (individuelle Zigarettenmarke und Anzünder). b) Während und nach kurzzeitigem Eintauchen der Hände in <i>Eiswasser</i>. <p>Die Auswertung dieser Messungen erfolgte rein explorativ.</p> <p>(6) HADS und MPSS: Gemessen zur Baseline, drei Folgeuntersuchungen (FU I bis FU III) sowie Telefonvisiten. Die Analyse erfolgte allein unter Berücksichtigung der Baseline und Folgeuntersuchungen.</p> <p>(7) Rückfall, und zur Kontrolle dieses Sachverhalts der Cotinin-Wert im Urin und der Kohlenmonoxidgehalt in der Ausatemluft.</p> |
| <p>Studiendesign</p> | <p>Es handelt sich um eine randomisierte, fünfarmige, doppelblinde, placebokontrollierte, monozentrische, klinisch-experimentelle Phase-IV Arzneimittel-Studie. Die Doppelblindheit (Patient und Rater) bezieht sich dabei auf die Gruppen A (Placebo) und B (Verum) bezüglich Vareniclin.</p> <p>Ziel der klinischen Prüfung ist die Untersuchung der Auswirkung eines Tabakentzuges auf das sympathovagale Gleichgewicht bei Rauchern ohne Medikation oder mit Nikotinersatztherapie bzw. Vareniclin vs. Placebo.</p> <p>Geplant war die Rekrutierung von insgesamt 85 Patienten (jeweils 17 pro Behandlungsgruppe). Rekrutiert wurden 90 Patienten, von denen fünf Patienten noch vor der Baseline-Visite die Studie verließen. Damit konnte das angestrebte Ziel von 85 Patienten exakt erreicht werden. Die Randomisierung der Raucher erfolgte auf die vier Raucher-Behandlungsgruppen (A-D) im Verhältnis 1:1:1:1. Bei der Zuweisung in eine der beiden Vareniclin-Gruppen wurde dem Studienpersonal/Patienten die genaue Zuteilung A oder B nicht mitgeteilt. Die erstellten Prüfpräparate hatten sowohl die gleiche Optik, als auch den gleichen Geschmack und Geruch. Eine Stratifizierung wurde nicht vorgenommen.</p> <p>In einer Screening-Visite (Visite 0) erfolgte u.a. die Erfassung der Anamnese, Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien, Unterzeichnung der Einverständniserklärung und final die Randomisierung. In der darauf folgenden Baseline-Visite, wobei diese am gleichen Tag wie das Screening durchgeführt werden konnte, folgten Dokumentationen zur MSNA, zum MPSS, HADS und</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>die Laboruntersuchungen (Cotinin im Urin, Kohlenmonoxid in der Ausatemluft). Von ähnlichem Umfang waren die drei Folgeuntersuchungen FU I – FU III (FU II und III ohne MSNA). Ungefähr vier Wochen nach der Baseline-Visite wurde die erste Folgeuntersuchung (FU I) durchgeführt, in welcher die zweite Messung der MSNA stattfand. Zwei Tage vor FU I erfolgte zudem der Rauchstopp in den Behandlungsgruppen A-C (Gruppe D: Rauchstopp zwei Wochen nach FU I). Die FU II folgte sechs bzw. acht (Gruppe D) Wochen nach FU I (sechs Wochen nach Rauchstopp) und FU III 20 Wochen nach FU II.</p> <p>Zu jeder Visite, mit Ausnahme der Telefonvisite und der Medikamentenausgabe und -Rücknahme, wurden die Vitalparameter gemessen. Telefonvisiten wurden täglich in den drei Tagen vor bis einen Tag nach Rauchstopp (Gruppe A-C: letzten fünf Tage vor FU I, D: zwei Wochen nach FU I) und 11 bzw. 12 (C, D) Wochen nach Rauchstopp durchgeführt.</p> <p>Ein Data and Safety Monitoring Board (DSMB) wurde nicht implementiert. Zwischenauswertungen waren keine geplant und wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Im Rahmen der Studie gab es keine Prüfplanänderungen und keine Unterbrechungen der Studie. Die Studie wurde reguläre beendet. Die Fachinformation Champix wurde im Studienverlauf zweimal aktualisiert und entsprechend bei der Ethikkommission / Bundesoberbehörde gemeldet.</p> |
| Prüfmedikation/ Behandlungsstrategie | <p>Design: Phase IV, fünfarmig, placebokontrolliert, doppelblind, monozentrisch, randomisiert</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arm (Gruppe A): Vareniclin – Placebo 2. Arm (Gruppe B): Vareniclin – Verum 3. Arm (Gruppe C): Nikotinpflaster 4. Arm (Gruppe D): Raucher-Kontrollgruppe 5. Arm (Gruppe E): Nie-Raucher-Kontrollgruppe <p><u>1 Herstellung und Bereitstellung der Medikation Vareniclin und Vareniclin-Placebo-Präparat:</u></p> <p>Vareniclin und Placebo zu Vareniclin wurden von der Fa. Pfizer zur Verfügung gestellt.</p> <p>Arzneiform: Filmtablette zur oralen Applikation</p> <p><u>Inhalts- und Hilfsstoffe Vareniclin:</u></p> <p>0,5 mg oder 1 mg Vareniclin (als Tartrat)</p> <p><u>Tablettenkern</u> Mikrokristalline Cellulose</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Calciumhydrogenphosphat Croscarmellose-Natrium Hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat (Ph.Eur.)</p> <p><u>Filmüberzug</u> Hypromellose Titandioxid (E 171) Macrogol Triacetin</p> <p>Bei 1 mg Filmtabletten zusätzlich: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)</p> <p><u>Inhalts- und Hilfsstoffe Placebo zu Vareniclin:</u></p> <p>1 Filmtablette enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cellulose Microcr. 200 EP/NF - Ca-Hydr Phosph.A Tab EP/USP - Croscarmellose Na- EP/NF - Siliciumdioxid HD EP/NF - Magnesium Stearate EP/NF - Opadry White YS-1-18202-A - Opadry Blue 03B90547 - Purified Water EP - Opadry Clear YS-2-19114-A <p><u>Darreichungsform:</u> Placebo zu 0,5 mg Filmtabletten: weiße, kapselförmige, bikonvexe Tabletten</p> <p>Placebo zu 1 mg Filmtabletten: hellblaue, kapselförmige, bikonvexe Tabletten</p> <p>Vareniclin besitzt unter dem Handelsnamen Champix® eine Marktzulassung der Fa. Pfizer Pharma GmbH, Berlin, mit der Zulassungsnummer EU/1/06/360/001-013.</p> <p><u>2. Herstellung und Bereitstellung der Medikation Nikotin:</u></p> <p>1 Nicorette TX Pflaster 10 mg mit 9 cm² Adsorptionsfläche enthält: 15,8mg Nikotin (1,75mg/cm²). Durchschnittliche Wirkstofffreigabe: 10mg/16 Stunden.</p> <p>1 Nicorette TX Pflaster 15mg mit 13,5 cm² Adsorptionsfläche enthält: 23,6mg Nikotin (1,75mg/cm²). Durchschnittliche Wirkstofffreigabe: 15mg/16 Stunden.</p> <p>1 Nicorette TX Pflaster 25mg mit 22,5 cm² Adsorptionsfläche enthält: 39,4mg Nikotin (1,75mg/cm²). Durchschnittliche Wirkstofffreigabe: 25mg/16 Stunden.</p> <p>Arzneiform: transdermales Pflaster</p> <p><u>Inhalts- und Hilfsstoffe Nikotin</u></p> |
|--|---|

| | |
|--------------------------------|---|
| | <p>10 mg oder 15 mg oder 25 mg Nikotin</p> <p>Mittelkettige Triglyceride Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl) acrylat-co-vinyl- acetat] (5 : 15 : 75 : 5) Kaliumhydroxid Croscarmellose-Natrium</p> <p>Aluminiumtris(acetylacetonat)</p> <p><u>Abdeckschicht und abziehbare Schutzfolie:</u> Poly(ethyleneterephthalat)-Film</p> <p>Nikotin besitzt unter dem Handelsnamen Nicorette TX® eine Marktzulassung der Fa. McNeil Consumer Healthcare GmbH, Neuss. Die Zulassungsnummern lauten 1837.01.01 (Nicorette TX Pflaster 10 mg), 1837.02.01 (Nicorette TX Pflaster 15 mg) und 66527.00.00 (Nicorette TX Pflaster 25 mg).</p> <p>Die verwendeten Chargen-Nummern finden sich im Anhang des Abschlussberichtes.</p> |
| Behandlung/Intervention | <p><u>Behandlungsschema:</u></p> <p>Behandlungsgruppe A: Prüfpräparat: Vareniclin-Plazebo Applikation, Frequenz und Dauer der Therapie wie Vareniclin-Verum</p> <p>Behandlungsgruppe B: Wirkstoff: Vareniclin Handelsname: Champix® Applikationsform: per os Frequenz und Dosis: Tag 1 bis 3: 0,5 mg einmal täglich Tag 4 bis 7: 0,5 mg zweimal täglich Tag 8 bis Behandlungsende: 1 mg zweimal täglich</p> <p>Dauer der Therapie: 12 Wochen</p> <p>Behandlungsgruppe C, D (Gruppe D optional) Wirkstoff: Nikotin Handelsname: Nicorette TX® Applikationsform: transdermal (Pflaster) Frequenz und Dosis: – Schwache Raucher (bis 20 Zigaretten pro Tag): • Woche 1-8: 15 mg einmal täglich • Woche 9-12: 10 mg einmal täglich</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>– Starke Raucher (>20 Zigaretten pro Tag):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1-8: 25 mg einmal täglich • Woche 9-10: 15 mg einmal täglich • Woche 11-12: 10 mg einmal täglich <p>Dauer der Therapie: 12 Wochen</p> |
| Vergleichsbedingung/ -medikation | <p>Placebo-kontrollierter Vergleich unterschiedlicher Behandlungsschemata. Das Placebo zu Vareniclin ist unter „Prüfmedikation“ näher beschrieben und ist wie folgt in den Behandlungsplan integriert:</p> <p><u>Behandlungsplan:</u></p> <p><u>Behandlungsgruppe A:</u> Prüfpräparat: Vareniclin-Plazebo Applikation, Frequenz und Dauer der Therapie wie Vareniclin-Verum</p> <p><u>Behandlungsgruppe B:</u> Wirkstoff: Vareniclin Handelsname: Champix® Applikationsform: per os Frequenz und Dosis: Tag 1 bis 3: 0,5 mg einmal täglich Tag 4 bis 7: 0,5 mg zweimal täglich Tag 8 bis Behandlungsende: 1 mg zweimal täglich Dauer der Therapie: 12 Wochen</p> <p><u>Behandlungsgruppe C, D (Gruppe D optional):</u> Wirkstoff: Nikotin Handelsname: Nicorette TX® Applikationsform: transdermal (Pflaster) Frequenz und Dosis:</p> <p>– <u>Schwache Raucher (bis 20 Zigaretten pro Tag):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1-8: 15 mg einmal täglich • Woche 9-12: 10 mg einmal täglich <p>– <u>Starke Raucher (>20 Zigaretten pro Tag):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1-8: 25 mg einmal täglich • Woche 9-10: 15 mg einmal täglich • Woche 11-12: 10 mg einmal täglich <p>Dauer der Therapie: 12 Wochen</p> |
| Gesamtzahl Patienten | Es wurden 90 Patienten in die Studie eingeschlossen und |

| | randomisiert. Fünf Patienten verließen die Studie bereits vor der Baseline-Visite, weitere zehn beendeten die Studie nicht wie geplant aufgrund „Lost to Follow-up“. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|------------|-------------------------|-----|--------------------------|----------|----|------------------------|----------|----|---------------------|----------|----|----------------------------|-----------|----|--------------------------------|-----------|----|
| Studienpopulation | <p>Die Definition der Analysekollektive erfolgte im Statistischen Analyseplan. Da der primäre Zielparameter die Veränderung der MSNA im Entzug war, wurden in die entsprechende Analyse nur diejenigen Studienteilnehmer eingeschlossen, die zum Zeitpunkt FU I auch tatsächlich abstinent waren. Diese Gruppe wird als PP-Kollektiv bezeichnet. Zusätzlich wurden im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse (ITT) auch die Daten aller randomisierten Patienten mit gültigen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewertet, unabhängig davon, ob sie zu FU I abstinent waren oder nicht (N=85). Die Patienten-Angaben zu etwaigen Rückfällen wurden mit den Laborwerten (Kohlenmonoxid in der Atemluft und Cotinin im Urin) verifiziert; jeweils drei Widersprüche (auffällige erhöhte Werte ohne dokumentierten Rückfall) in den Gruppen Nikotinpflaster und Vareniclin-Placebo konnten durch die Anwendung von Nikotinpflastern bzw. hohen Ausgangswerten zur Baseline im Zusammenspiel mit den Halbwertszeiten erklärt werden.</p> <p><u>Tabelle 1: Kollektivübersicht</u></p> <table><tr><th>Behandlung</th><th>PP (bei FU I abstinent)</th><th>ITT</th></tr><tr><td>(A) Vareniclin – Placebo</td><td>14 (74%)</td><td>19</td></tr><tr><td>(B) Vareniclin – Verum</td><td>13 (76%)</td><td>17</td></tr><tr><td>(C) Nikotinpflaster</td><td>11 (65%)</td><td>17</td></tr><tr><td>(D) Raucher-Kontrollgruppe</td><td>15 (100%)</td><td>15</td></tr><tr><td>(E) Nie-Raucher-Kontrollgruppe</td><td>17 (100%)</td><td>17</td></tr></table> <p>Randomisierte Patienten die nach der Screening-Visite die Studie abbrachen (N=5):</p> <ul style="list-style-type: none">– 407_012 (C): Nicht zur Baseline-Visite erschienen, nicht erreichbar.– 407_018 (D): Schafft es zeitlich nicht zu den Untersuchungen und dem Entwöhnungskurs.– 407_020 (B): Nicht zur Baseline-Visite erschienen. Nicht erreichbar.– 407_038 (D): Rücknahme der Einwilligung– 407_076 (D): Rücknahme der Einwilligung <p>Aus Praktikabilitätsgründen wurde, abweichend vom Prüfplan, das Safety-Kollektiv auf alle randomisierten Studienpatienten sowie alle Patienten der Gruppe E erweitert. So sind alle 90 Patienten in diesem enthalten.</p> <p>Subgruppenanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.</p> | Behandlung | PP (bei FU I abstinent) | ITT | (A) Vareniclin – Placebo | 14 (74%) | 19 | (B) Vareniclin – Verum | 13 (76%) | 17 | (C) Nikotinpflaster | 11 (65%) | 17 | (D) Raucher-Kontrollgruppe | 15 (100%) | 15 | (E) Nie-Raucher-Kontrollgruppe | 17 (100%) | 17 |
| Behandlung | PP (bei FU I abstinent) | ITT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (A) Vareniclin – Placebo | 14 (74%) | 19 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (B) Vareniclin – Verum | 13 (76%) | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (C) Nikotinpflaster | 11 (65%) | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (D) Raucher-Kontrollgruppe | 15 (100%) | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (E) Nie-Raucher-Kontrollgruppe | 17 (100%) | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------------------|--|
| Einschlusskriterien | <p>Laut Prüfplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten im Alter von 25 bis 60 Jahren • Für Gruppe A-D: Raucher mit der Bereitschaft zur Tabakentwöhnung und FTNA (Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit) ≥ 5 • Für die Kontrollgruppe (E): Nie-Raucher • Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung |
| Ausschlusskriterien | <p>Laut Prüfplan:</p> <p>(Die Ausschlusskriterien wurden anamnestisch geprüft, es erfolgte keine gesonderte Diagnostik)</p> <ul style="list-style-type: none"> • anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur • Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung während der Prüfung oder innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss • Sucht- oder sonstige Erkrankungen und Umstände, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen • schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> – post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 mIU/ml) – postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie) – regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar– IUP) – sexuelle Enthaltsamkeit • Anzeichen darauf, dass die teilnehmende Person den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft) • Prüfpräparat-bedingter Ausschluss (Nikotinpflaster): <ul style="list-style-type: none"> – Chronisch generalisierte Hauterkrankungen wie Psoriasis, chronische Dermatitis und Urtikaria • Prüfpräparat-bedingter Ausschluss (Vareniclin): <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) – Epilepsie (keine klinischen Erfahrungen mit Vareniclin) – Psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Störungen und Depression (keine klinischen Erfahrungen mit Vareniclin) • Messmethoden-bedingte Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen, die den Sympathikotonus erhöhen können (z.B. Herzinsuffizienz, arterieller Bluthochdruck ($> 140/90$), pulmonalarterieller Bluthochdruck, obstruktive Schlafapnoe, COPD) • Herzrhythmusstörungen • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 8 Wochen • Klinische Hinweise für eine Polyneuropathie • Erkrankungen, die mit Schädigung peripherer Nerven einher |

| | <p>gehen können (z.B. Diabetes mellitus)</p> <ul style="list-style-type: none">• Schwere oder lebensbedrohliche Erkrankungen (wie z.B. eine Krebserkrankung mit einer Lebenserwartung unter 5 Jahren), terminale Niereninsuffizienz• Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten, sympathomimetischen Substanzen (z.B. Theophyllin) oder Raucherentwöhnungsmedikamenten (z.B. NRT, Vareniclin)• Sonstige Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------|-----|-----|-----|--------|----|--------|----------|-----|---------|------------------------|----|------|-----|----|----|----|----|----|---------|----------------------|----|------|-----|----|----|----|----|----|---------|---------------------|----|------|-----|----|----|----|----|----|---------|----------------------------|----|------|-----|----|----|----|----|----|---------|-----------------|----|------|-----|----|----|----|----|----|---------|-------|----|------|-----|----|----|----|----|----|----------|
| <p>Darstellung</p> <p>Demographie und Baseline-Charakteristika</p> | <p>Mit 15 (Gruppe D) bis 19 (Gruppe A), sonst 17, Patienten wurde die angestrebte balancierte Patientenverteilung von 17 Patienten pro Gruppe nahezu erreicht.</p> <p><u>Alters- und Geschlechtsverteilung:</u></p> <p>Die Altersspanne von 25 bis 60 Jahren wurde mit den eingeschlossenen Patienten im Alter von 26 bis 60 Jahren fast ausgeschöpft (Tabelle 2). Die Altersverteilung in den einzelnen Raucher-Gruppen ist relativ ausgeglichen (im Mittel zwischen 42 und 46 Jahren); die Nie-Raucher sind mit 38 Jahren im Mittel hingegen etwas jünger. Der Anteil der weiblichen Patienten variiert zwischen 29 und 47%.</p> <p><u>Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung</u></p> <table><tr><th>Behandlungsgruppe</th><th>N</th><th>MW</th><th>STD</th><th>Min</th><th>Q1</th><th>Median</th><th>Q3</th><th>Max</th><th>Sex (w)</th></tr><tr><td>Vareniclin-Placebo (A)</td><td>19</td><td>43.0</td><td>8.8</td><td>27</td><td>37</td><td>42</td><td>48</td><td>60</td><td>7 (37%)</td></tr><tr><td>Vareniclin-Verum (B)</td><td>17</td><td>45.6</td><td>9.3</td><td>26</td><td>44</td><td>47</td><td>53</td><td>55</td><td>8 (47%)</td></tr><tr><td>Nikotinpflaster (C)</td><td>17</td><td>42.3</td><td>8.9</td><td>29</td><td>34</td><td>43</td><td>51</td><td>57</td><td>5 (29%)</td></tr><tr><td>Raucher-Kontrollgruppe (D)</td><td>15</td><td>44.5</td><td>8.1</td><td>32</td><td>38</td><td>43</td><td>50</td><td>59</td><td>7 (47%)</td></tr><tr><td>Nie-Raucher (E)</td><td>17</td><td>38.3</td><td>9.0</td><td>27</td><td>28</td><td>38</td><td>46</td><td>53</td><td>7 (41%)</td></tr><tr><td>Total</td><td>85</td><td>42.7</td><td>9.0</td><td>26</td><td>35</td><td>43</td><td>50</td><td>60</td><td>34 (40%)</td></tr></table> <p><u>Körpergröße und –Gewicht:</u></p> <p>Die Körpergröße bewegte sich im Mittel und Median zwischen 175 bis 178 cm. Die Dokumentation des Körpergewichtes erfolgte zum Screening und zur Baseline. Dort scheint sich die Vareniclin-Placebo-Gruppe (A) mit 87.7 kg im Mittel von den anderen Gruppen abzuheben (Mittelwerte zwischen 77.9 und 81.7 kg).</p> <p><u>Raucheranamnese:</u></p> <p>Den höchsten Zigarettenverbrauch pro Tag hatten die Patienten der Vareniclin-Verum-Gruppe mit 25 Zigaretten im Median. In der Vareniclin-Placebo- und Nikotinpflaster-Gruppe waren es 22 (Raucher-Kontroll: 20). Auch die Pack years waren in der Verum-Gruppe deutlich am höchsten (Tabelle 3). Das Alter bei Rauchbeginn lag im Mittel und Median in allen vier Rauchergruppen bei 15 bis 16 Jahren. Fast alle Patienten (94%) hatten vor der Studie bereits</p> | Behandlungsgruppe | N | MW | STD | Min | Q1 | Median | Q3 | Max | Sex (w) | Vareniclin-Placebo (A) | 19 | 43.0 | 8.8 | 27 | 37 | 42 | 48 | 60 | 7 (37%) | Vareniclin-Verum (B) | 17 | 45.6 | 9.3 | 26 | 44 | 47 | 53 | 55 | 8 (47%) | Nikotinpflaster (C) | 17 | 42.3 | 8.9 | 29 | 34 | 43 | 51 | 57 | 5 (29%) | Raucher-Kontrollgruppe (D) | 15 | 44.5 | 8.1 | 32 | 38 | 43 | 50 | 59 | 7 (47%) | Nie-Raucher (E) | 17 | 38.3 | 9.0 | 27 | 28 | 38 | 46 | 53 | 7 (41%) | Total | 85 | 42.7 | 9.0 | 26 | 35 | 43 | 50 | 60 | 34 (40%) |
| Behandlungsgruppe | N | MW | STD | Min | Q1 | Median | Q3 | Max | Sex (w) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vareniclin-Placebo (A) | 19 | 43.0 | 8.8 | 27 | 37 | 42 | 48 | 60 | 7 (37%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vareniclin-Verum (B) | 17 | 45.6 | 9.3 | 26 | 44 | 47 | 53 | 55 | 8 (47%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nikotinpflaster (C) | 17 | 42.3 | 8.9 | 29 | 34 | 43 | 51 | 57 | 5 (29%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raucher-Kontrollgruppe (D) | 15 | 44.5 | 8.1 | 32 | 38 | 43 | 50 | 59 | 7 (47%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nie-Raucher (E) | 17 | 38.3 | 9.0 | 27 | 28 | 38 | 46 | 53 | 7 (41%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 85 | 42.7 | 9.0 | 26 | 35 | 43 | 50 | 60 | 34 (40%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Aufhörversuche unternommen (Range: 1-20), im Median zwischen zwei und drei.

Tabelle 3: Raucheranamnese (Medianwerte)

| Behandlungsgruppe | N | Zig./d | Alter bei Rauchbeginn | Pack years | Aufhörversuch | Anzahl an Aufhörver.* |
|-------------------------|----|--------|-----------------------|------------|---------------|-----------------------|
| Vareniclin-Placebo (A) | 19 | 22 | 16 | 25 | 19 (100%) | 3 (0) |
| Vareniclin-Verum (B) | 17 | 25 | 15 | 35 | 15 (88%) | 2 (2) |
| Nikotinplaster (C) | 17 | 22 | 15 | 28 | 16 (94%) | 2 (1) |
| Raucher-Kontrollgr. (D) | 15 | 20 | 16 | 24 | 14 (93%) | 3 (1) |
| Total | 68 | 22.5 | 16 | 27 | 64 (94%) | 3 (4) |

* In der Klammer steht die Anzahl fehlender Werte.

Während der Aufhörversuche vor der Studie wurde am meisten Unterstützung im Nikotinplaster und/oder Nikotinkaugummi (N=22) gesucht. Weitere Angaben sind Zyban (N=2), Tabletten mit unbekanntem Wirkstoff, Nikotinhaler und Nikotinnasenspray mit jeweils einer Nennung. Unter allen Rauchern erfolgte bereits ein Aufhörversuch mit Vareniclin (407_009, Vareniclin-Verum).

Bezüglich der Gewohnheit des Rauchens war die meiste genutzte *Form der Zigarette* die Fertigzigarette (79%), gefolgt vom Feinschnitt (16%) und Zigarillo (3%). Die Verwendung von Gas- zu Benzin-Feuerzeug lag bei 94% zu 6%.

Im Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTNA) liegt der Median in allen Gruppen zwischen sechs und sieben (Tabelle 4).

Tabelle 4: FTNA

| Behandlungsgruppe | N | MW | STD | Min | Q1 | Median | Q3 | Max |
|----------------------------|----|------|------|-----|----|--------|----|-----|
| Vareniclin-Placebo (A) | 19 | 6.42 | 1.50 | 5 | 5 | 6 | 8 | 9 |
| Vareniclin-Verum (B) | 17 | 6.88 | 1.22 | 5 | 6 | 7 | 7 | 10 |
| Nikotinplaster (C) | 17 | 7.47 | 1.59 | 5 | 6 | 7 | 9 | 10 |
| Raucher-Kontrollgruppe (D) | 15 | 6.33 | 1.54 | 5 | 5 | 6 | 7 | 10 |
| Total | 68 | 6.78 | 1.50 | 5 | 5 | 7 | 8 | 10 |

Allgemeine Anamnese:

Für eine Übersicht ausgewählter Häufigkeiten sei auf die folgende Tabelle 5 verwiesen.

Tabelle 5: Allgemeine Anamnese

| Behandlungsgruppe | N | Alkohol- konsum? | Allergie vorhanden? | Auffälligkeiten in Familien- oder Sozialanamnese | Vor- oder Grunderkrankung vorhanden |
|-------------------------|----|---------------------|------------------------|--|---|
| Vareniclin-Placebo (A) | 19 | 11 (57.9%) | 9 (47.4%) | 2 (10.5%) | 16 (84.2%) |
| Vareniclin-Verum (B) | 17 | 10 (58.8%) | 5 (29.4%) | 1 (5.9%) | 14 (82.4%) |
| Nikotinpflaster (C) | 17 | 8 (47.1%) | 3 (17.6%) | 3 (17.6%) | 8 (47.1%) |
| Raucher-Kontrollgr. (D) | 15 | 8 (53.3%) | 3 (20.0%) | 1 (6.7%) | 12 (80.0%) |
| Nie-Raucher (E) | 17 | 6 (35.3%) | 8 (47.1%) | 2 (11.8%) | 11 (64.7%) |
| Total | 85 | 43 (50.6%) | 28 (32.9%) | 9 (10.6%) | 9 (10.6%) |

Darstellung

Wirksamkeit

Wenn nicht anders beschrieben, beziehen sich die folgenden Angaben auf das PP-Kollektiv. Weiterhin gibt es einen signifikanten Unterschied, wenn der p-Wert kleiner als 0.05 ist und es ist ein tendenzieller Unterschied (Tendenz) vorhanden, wenn der p-Wert kleiner 0.2 ist.

Compliance:

Zu den Terminen der Medikamentenrückgabe wurde die Patienten-Compliance bzgl. der Medikamenteneinnahme anhand der zurückgegebenen Medikation bewertet. Kumuliert über alle Visiten wurden in weniger als 20% aller Fälle „die meisten Tabletten/Pflaster nicht genommen“ (Placebo: 15.6%, Verum: 2.4, Nikotinpflaster: 11.5%). Mit „einwandfrei“ bewertet wurden 41% der Fälle in Vareniclin-Placebo und 49% in Vareniclin-Verum (Nikotinpflaster: 65%).

Die Compliance gemessen durch den Anteil der Patienten, welche die verbleibende Studienmedikation zurückgaben, lag bei den Patienten in den Rauchergruppen A-C jeweils mind. bei 85% (69% in Raucher-Kontrollgruppe).

Die Drop out-Rate (10 Patienten „Lost to Follow-up“, 3xA, 1xB, 4xC, 2xD) betrug bzgl. des ITT-Kollektivs 12%.

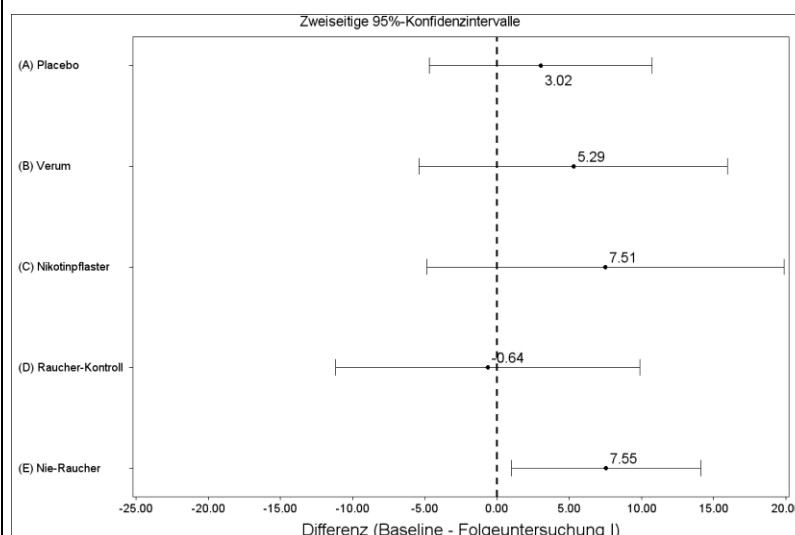
| | |
|--|--|
| | <p>In den folgenden primären und sekundären Analysen steht der Vareniclin-Gruppenvergleich Placebo (A) gegen Verum (B) im Vordergrund, weitere Gruppenvergleiche sind nachgeordnet und rein explorativ.</p> <p><u>Primäre Analyse:</u></p> <p>Für die MSNA gemessen in Bursts pro 100 Herzschläge wurde unter Verum ein moderater Abfall und unter Placebo ein stärkerer erwartet.</p> <p>Im PP-Analysekollektiv beträgt der Abfall in der Placebogruppe im Mittel (MW \pm SD) 3.02 ± 10.03, unter Verum ist dieser mit 5.29 ± 13.9 etwas höher (jeweils 9 Differenzen vorhanden), so dass die erwartete Tendenz hier nicht bestätigt werden konnte. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen (Placebo – Verum) ist somit -2.26 (95%-KI: $[-14.37, 9.85]$, p-Wert: 0.6974).</p> <p>Für das ITT-Kollektiv ergibt sich ein ähnliches Ergebnis bzgl. der Behandlungsdifferenz (Placebo: 0.66 ± 14.39, Verum: 2.17 ± 14.69, Differenz: -1.51 (95%-KI: $[-13.61, 10.60]$, p-Wert: 0.7990).</p> <p><u>Sekundäre Analysen:</u></p> <p><i>MSNA ins Bursts pro Minute</i></p> <p>Für den sekundären Zielparameter MSNA in Bursts pro Minute (Tabelle Z2) ist der Abfall von 6.33 ± 7.31 unter Placebo, im Gegensatz zur primären Analyse, im Mittel leicht höher als unter Verum (4.17 ± 7.65). Die Gruppendifferenz von 2.17 (95%-KI: $[-5.31, 9.65]$) ist ebenfalls nicht signifikant (p-Wert 0.5477). Für das ITT-Kollektiv ergeben sich vergleichbare Resultate.</p> <p><i>Weitere Messumgebungen</i></p> <p>Die MSNA wurde ebenfalls während der Exposition von Smoking cues und nach dem Eintauchen der Hände in Eiswasser gemessen. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse. Im PP-Kollektiv sind unter Smoking cues für beide MSNA-Zielparameter die Abfälle unter Placebo um ca. 4 Bursts stärker im Vergleich zu Verum. Für das Eiswasser-Szenario sind die Vorzeichen der Gruppendifferenzen unterschiedlich und weniger stark ausgeprägt (pro 100 Herzschläge: -1.16, pro Minute: 1.53). Im ITT-Kollektiv sind die Abfälle unter Placebo konsistent stärker im Vergleich zu Verum, die ebenfalls nicht signifikant sind.</p> <p><i>Fazit zur MSNA</i></p> <p>Die primäre Analyse zeigte nicht die erwartete Tendenz eines</p> |
|--|--|

moderateren Abfalls der MSNA (in Bursts pro 100 Herzschläge) in der Verum-Gruppe. Diese deutete sich zumindest in den sekundären Analysen zur MSNA (in Bursts pro Minute, andere Messumgebungen), allerdings mit nicht signifikanten Gruppenunterschieden, an. Insgesamt lässt sich aber kein gleichgerichteter Effekt auf die MSNA feststellen.

Evaluierung der MSNA als Instrument zur Bewertung von Entwöhnungserscheinungen

Konsistent zum Erwarteten ist, dass die MSNA-Werte in der Raucher-Kontrollgruppe um Null schwanken, da zwischen beiden Messungen kein Rauchstopp stattfand (Graphik 1). Überraschend ist allerdings der signifikante Abfall in der Nie-Raucher-Gruppe, welcher nicht durch einzelne Ausreißer zu erklären ist.

Graphik 1: MSNA in Bursts pro 100Hb (BL-FU I), Mittelwerte und 95%-KI des MW (PP)



Sekundäre Analyse – Begleitparameter

Die Differenzen (BL - FU I) der parallel zur MSNA gemessenen BRS, HRV-Parameter, aPWV und Blutdruck (manuell, kontinuierlich) wurden analog zur primären Analyse mit dem unabhängigen zwei-Stichproben-t-Test ausgewertet.

- Baroreflexsensitivität (BRS):

Tabelle 6: Übersichtstabelle der BRS (Mittelwert + Std.abw., PP)

| Behandlungsgruppe | BRS |
|------------------------|--------------|
| Vareniclin-Placebo (A) | -5.01 ± 7.84 |
| Vareniclin-Verum (B) | 1.43 ± 6.12 |
| Nikotinpflaster (C) | -4.19 ± 3.53 |

Unter Placebo und Nikotinpflaster lassen sich mittlere Anstiege zwischen 4 und 5 im Vergleich zur Baseline-Visite

verzeichnen, unter Verum hingegen ein etwas leichter Abfall (1.43). Die Gruppendifferenz von -6.44 (p-Wert: 0.1035, 95%-KI: [-14.38, 1.51]) zwischen Placebo und Verum ist dabei tendenziell unterschiedlich. Im ITT-Kollektiv sind die Vorzeichen ähnlich, mit etwas schwächer ausgeprägtem Gruppenunterschied (p-Wert: 0.2168).

- **Arterielle Pulswellengeschwindigkeit (aPWV):**

Tabelle 7: Übersichtstabelle der aPWV (Mittelwert + Std.abw., PP+ITT)

| Behandlungsgruppe | PP-Kollektiv * | ITT-Kollektiv * |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| Vareniclin-Placebo (A) | 0.48 ± 0.95 (6.75) | 0.39 ± 0.85 (6.88) |
| Vareniclin-Verum (B) | 0.18 ± 1.06 (6.46) | 0.19 ± 1.03 (6.59) |
| Nikotinpflaster (C) | -0.08 ± 0.95 (6.24) | -0.23 ± 1.06 (6.11) |

* In der Klammer steht der Baseline Mittelwert.

Die Analyse der Gruppendifferenz (Vareniclin-Gruppen) im PP-Kollektiv (Differenz+95%-KI: 0.29 [-0.54, 1.13], p-Wert: 0.4789) zeigt keinen Hinweis eines Gruppeneffektes. Im ITT-Kollektiv ist das Ergebnis vergleichbar.

Explorativ: Der Gruppenunterschied zwischen Placebo und Nikotinpflaster ist tendenziell unterschiedlich (p-Wert: 0.1882, ITT-Kollektiv: 0.0703). Allerdings scheinen die Differenzen vom Ausgangswert abzuhängen (siehe Tabelle 7).

- **Blutdruck:**

Tabelle 8: Übersicht Blutdruck (Ruhemessung, PP-Kollektiv)

| HRV-Parameter | Placebo | Verum | Diff. | 95%-KI | p-Wert |
|----------------------------|--------------|---------------|-------|-----------------|--------|
| Manuell systolisch | 6.33 ± 9.45 | 1.83 ± 5.87 | 4.50 | [-2.16, 11.16] | 0.1752 |
| Manuell diastolisch | 2.42 ± 6.73 | 0.08 ± 7.35 | 2.33 | [-3.64, 8.30] | 0.4263 |
| Kontinuierlich systolisch | 4.42 ± 21.49 | -1.31 ± 14.70 | 3.11 | [-12.02, 18.23] | 0.6746 |
| Kontinuierlich diastolisch | 2.75 ± 12.88 | 5.31 ± 13.70 | -2.56 | [-13.59, 8.47] | 0.6359 |

Die Gruppenunterschiede für den manuell und kontinuierlich gemessenen Blutdruck sind durchgehend nicht signifikant. Mit Ausnahme des kontinuierlich gemessenen diastolischen Blutdrucks ist der Abfall unter Placebo höher als unter Verum.

- HRV-Parameter:

Bezüglich der HRV-Parameter gibt es keine Tendenzen möglicher Effekte von Vareniclin gegenüber Placebo während der Ruhemessung (Tabelle 8).

Tabelle 9: Übersicht der HRV-Parameter (Ruhemessung, PP-Kollektiv)

| HRV-Parameter | Placebo | Verum | Diff. | 95%-KI | p-Wert |
|-----------------------|-------------|--------------|-------|---------------|--------|
| SDNN in ms | -0.9 ± 36.7 | -5.8 ± 36.3 | 5.0 | [-25.2, 35.2] | 0.7366 |
| RMSSD in ms | -4.0 ± 41.5 | -14.4 ± 50.5 | 10.4 | [-28.0, 48.8] | 0.5812 |
| pNN50 in % | -7.1 ± 17.9 | -6.2 ± 15.5 | -0.9 | [-14.7, 12.9] | 0.8911 |
| TP in ms ² | 873 ± 7510 | -251 ± 4675 | 1124 | [-4006, 6254] | 0.6547 |
| LF in ms ² | -86 ± 3651 | 17 ± 2075 | -103 | [-2534, 2329] | 0.9311 |
| HF in ms ² | 510 ± 3161 | -757 ± 2662 | 1266 | [-1145, 3677] | 0.2886 |
| LF/HF | -0.3 ± 2.8 | 0.5 ± 1.8 | -0.8 | [-2.7, 1.1] | 0.3914 |

Sekundäre Analysen – Verlaufsparemeter von BL bis Folgeuntersuchung III

In den folgenden Analyse der Verlaufsparemeter HADS, MPSS und Laborwerte (CO, Cotinin) ist für das PP-Kollektiv zu beachten, dass dieses auch die Patienten enthält, die nach FU I rückfällig wurden. So befinden sich nur ein Teil der PP-Patienten bis zum individuellen Studienende im Entzug.

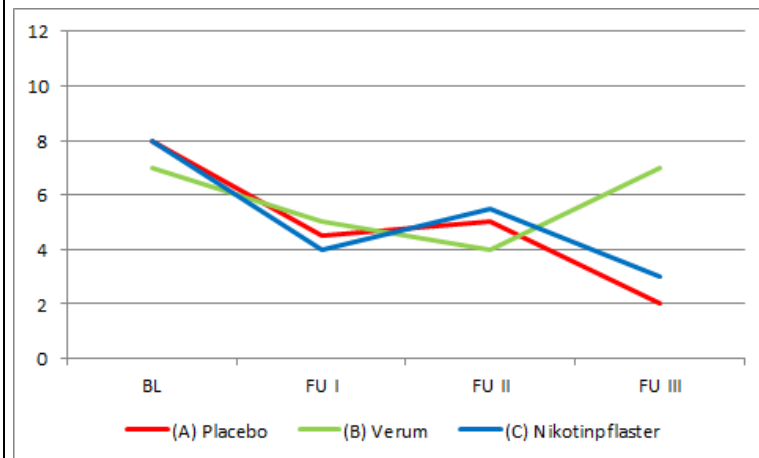
Sekundäre Analyse – HADS und MPSS

Zur Bewertung psychischer Entzugserscheinungen und des Cravings wurde die Skala MPSS (Mood and Physical Symptoms Scale) und von Angst- und Depressionszuständen die Skala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) im Verlauf analysiert.

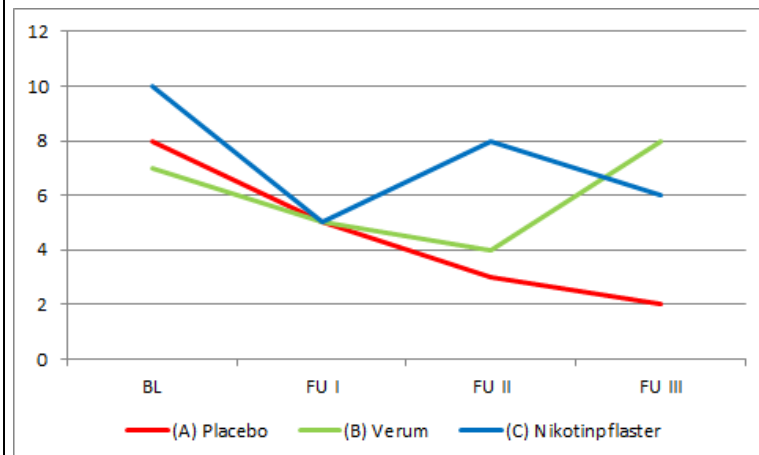
- *Sekundäre Analyse – HADS*

In beiden Vareniclin-Gruppen fällt der HADS bis zur FU I, danach verlaufen diese gegenläufig (Graphik 3). Der p-Wert der Wechselwirkung der nichtparametrischen ANOVA(0.2583) zeigt aber noch keine Tendenz eines unterschiedlichen Verlaufes. Im ITT-Kollektiv sind die Verläufe tendenziell verschieden (p-Wert: 0.0920).

Graphik 3a: Verläufe der Mediane (HADS), PP-Kollektiv



Graphik 3b: Verläufe der Mediane (HADS), ITT-Kollektiv + LOCF

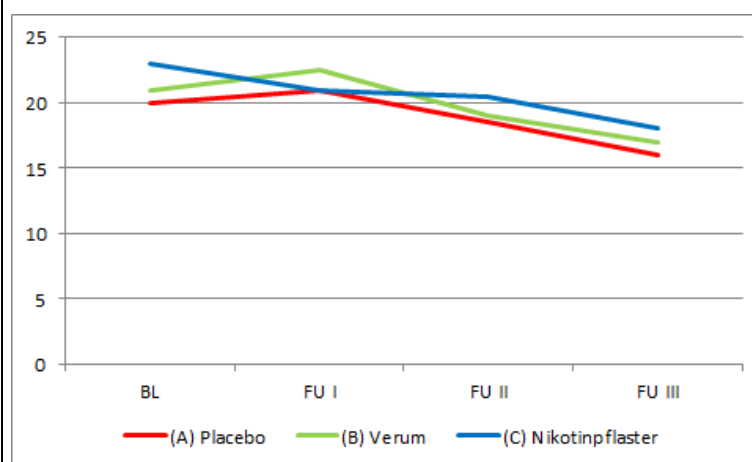


Explorativ: Im PP-Kollektiv ist der Verlauf in der Nikotinplaster-Gruppe dem der Placebo-Gruppe sehr ähnlich (p-Wert: 0.9637), so dass die Wechselwirkung im Vergleich gegen Vareniclin-Verum ein ähnliches Resultat liefert wie zwischen Placebo und Verum (p-Wert: 0.1870). Im ITT-Kollektiv hingegen gibt es größere Schwankungen unter Nikotinplaster, so dass die paarweisen Gruppenvergleiche tendenziell unterschiedliche Verläufe mit p-Werten von 0.2003(Placebo vs. Nikotinplaster) und 0.0985(Verum vs. Nikotinplaster) zeigen.

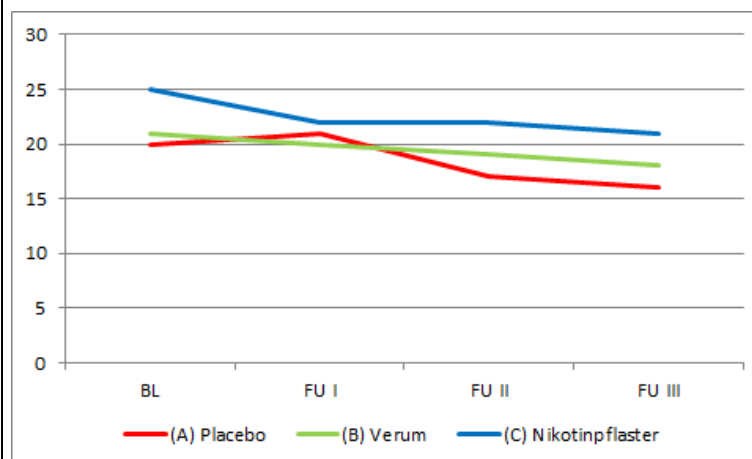
- Sekundäre Analyse – MPSS

Beim MPSS gibt es im PP-Kollektiv in beiden Vareniclin-Gruppen einen ähnlichen Verlauf (p-Wert: 0.6664) mit leichtem Anstieg zur FU I und folgendem etwas stärkeren Abfall bis FU III (Graphik 4).

Graphik 4a: Verläufe der Mediane (MPSS), PP-Kollektiv



Graphik 4b: Verläufe der Mediane (MPSS), ITT-Kollektiv + LOCF



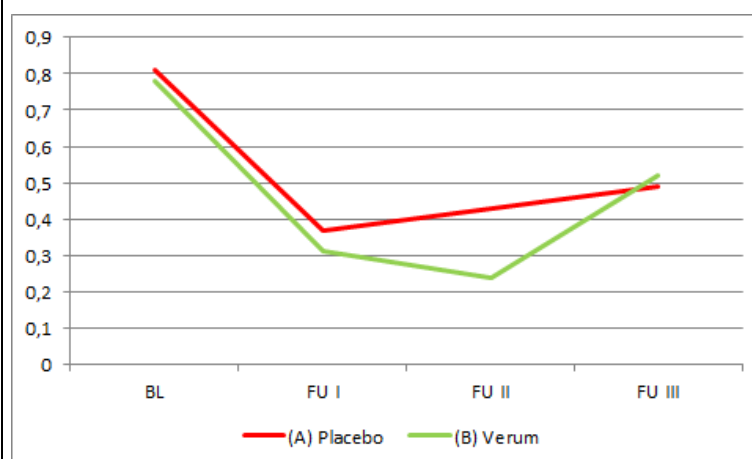
Explorativ: Der Verlauf des MPSS in der Nikotinpflaster-Gruppe ist eher etwas gleichmäßiger fallend im Vergleich zu den Vareniclin-Gruppen, unterscheidet sich aber ansonsten kaum von diesen (p-Werte > 0.6).

Sekundäre Analyse – Kohlenmonoxid (CO) und Cotinin

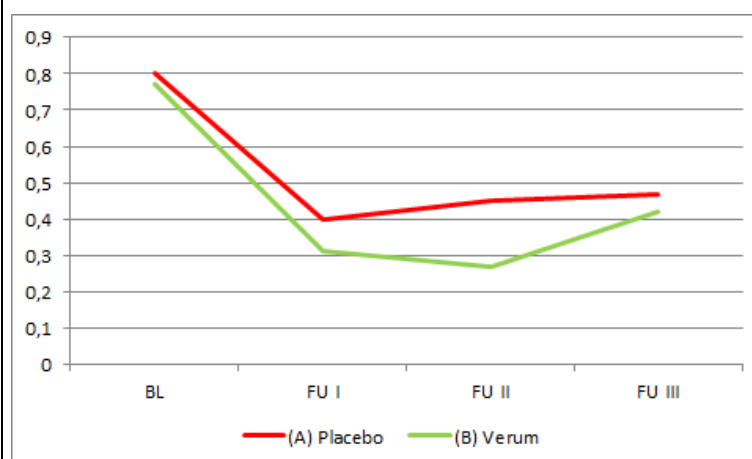
Aufgrund des Rauchstopps ist für CO und Cotinin in beiden Vareniclin-Gruppen (PP-Kollektiv) jeweils ein starker Abfall von Baseline zur Folgeuntersuchung I zu erkennen (Graphik 5 und 6). Während in der Placebo-Gruppe die Werte danach bis zur FU III wiederum leicht ansteigen, gibt es einen weiteren Abfall in der

Verum-Gruppe bis FU II mit folgendem Anstieg zur FU III über das Niveau von FU I. Die Anstiege in den Messungen dieser Rauch-Indikatoren lassen sich durch die Rückfälle begründen. Da die Placebo-Patienten früher rückfällig wurden als die Verum-Patienten (siehe Kaplan-Meier-Analyse zum Rückfall, Graphik 7), ist auch der früher beginnende Anstieg nach FU I in der Placebo-Gruppe nachvollziehbar. Trotz der unterschiedlichen Entwicklung in den Verläufen nach FU I, sind die Wechselwirkungen nicht signifikant (p-Werte: CO – 0.2413, Cotinin – 0.4726). Ähnliche Verläufe sind auch im ITT-Kollektiv zu beobachten.

Graphik 5: Verläufe der Relativen Effekte (CO), PP-Kollektiv



Graphik 6: Verläufe der Relativen Effekte (Cotinin), PP-Kollektiv



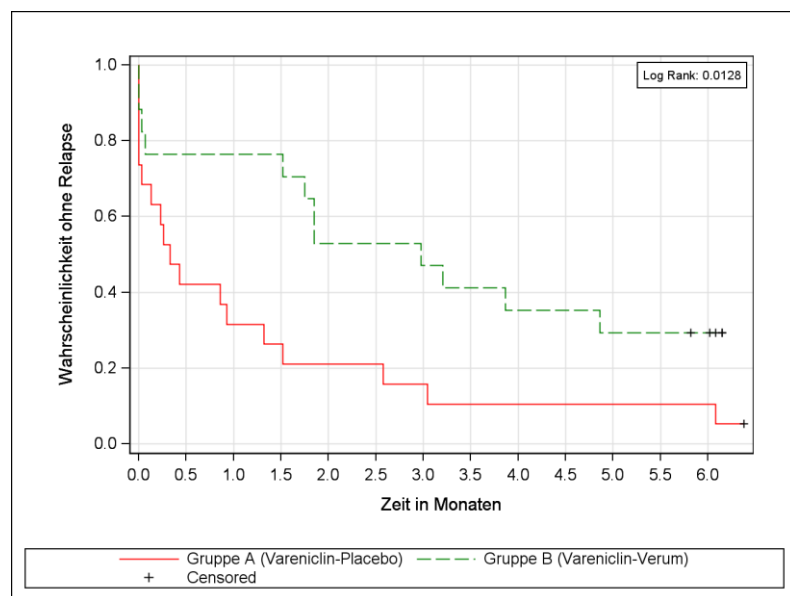
Explorativ:

In der Nikotinpflaster-Gruppe ist der mediane Verlauf des CO dem der Placebo-Gruppe ähnlicher (p-Werte: Placebo vs. Nikotin – 0.5409, Verum vs. Nikotin – 0.3153). Für das Cotinin zeigt sich hingegen ein gleichmäßiger Abfall von Baseline bis FU III, so dass die paarweisen Wechselwirkungen signifikant sind (p-Werte: Placebo vs. Nikotin – 0.0101, Verum vs. Nikotin – <0.0001).

Sekundäre Analyse – Rückfall

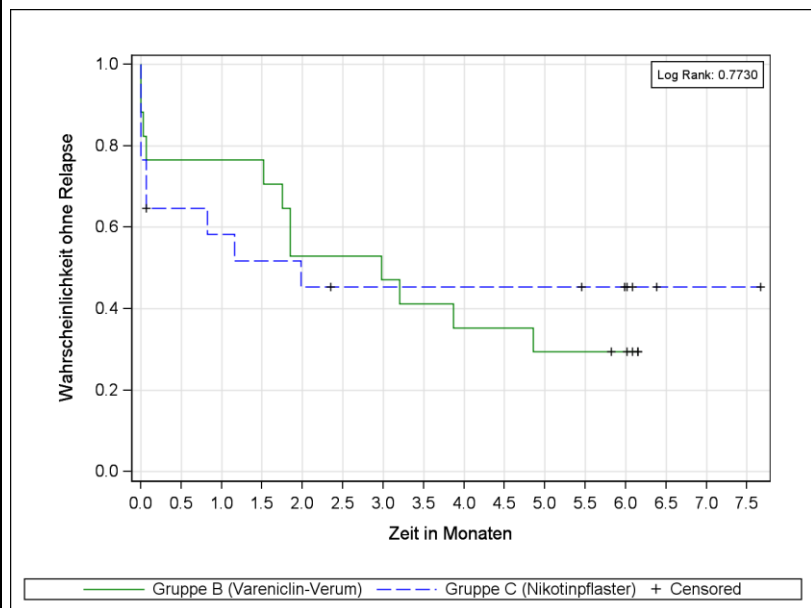
Anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Graphik 7) lässt sich deutlich erkennen, dass die Patienten der Placebo-Gruppe früher rückfällig wurden (bereits 57% nach einem halben Monat, laut KM-Schätzer) im Vergleich zu den Verum-Patienten (KM-Schätzer: 24% nach einem halben Monat). Der Log-rank Test bestätigt einen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0.0128). Die Nullhypothese „gleiche Rückfallraten nach sechs Monaten“ können mit Fisher’s exaktem Test allerdings nicht abgelehnt werden (p-Wert: 0.3791; Raten: Placebo – 89%, 17 von 19; Verum – 75%, 12 von 16).

Graphik 7: Rückfall, KM-Analyse, Placebo vs. Verum



Explorativ: Auch die Nikotinpflaster-Gruppe (C) ist dem Placebo bzgl. der KM-Kurve überlegen (Log-rank: 0.0391), die Rückfallraten sind hier zudem tendenziell unterschiedlich (C: 69%, 9 von 13, p-Wert Fisher’s exakter Test: 0.1937). Der Vergleich der KM-Kurven von Vareniclin-Verum gegen Nikotinpflaster zeigt, dass die Verum-Patienten gleichmäßig über die Zeit rückfällig wurden (bis Monat 5), während alle mit Nikotinpflaster behandelten Rückfall-Patienten bereits bis Monat 2 diesen erlitten (Graphik 8).

Graphik 8: Rückfall, KM-Analyse, Verum vs. Nikotinpflaster



Sekundäre Analyse – Korrelation von MSNA vs. MPSS/HADS zu FU I

Bei der Gegenüberstellung der MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge und MPSS, zeigt sich im PP-Kollektiv (abstinent bis FU I) für beide Vareniclin-Behandlungsgruppen eine negative nicht signifikante Korrelation mit Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0.35 (Placebo, p-Wert: 0.3663) bzw. -0.57 (Verum, 0.0857). Im Gegensatz dazu gibt es eine sehr leichte positive Korrelation zwischen HADS und MSNA von 0.12 (Placebo, 0.7567) bzw. 0.2517 (Verum, 0.4668).

Explorativ: In der Nikotinpflaster-Gruppe sind die negativen Korrelationen für beide Vergleiche mit -0.75 (MPSS, 0.0891) und -0.81 (HADS, 0.0499) am stärksten ausgeprägt und nahezu bzw. knapp signifikant. Die Analysen des ITT-Kollektivs liefern ähnliche Resultate.

Sekundäre Analyse – MSNA: Rückfall vs. Nicht-Rückfallpatienten (hat die MSNA im Entzug eine Aussagekraft für den Rückfall?)

Da nur ein Patient der Placebo-Gruppe nicht rückfällig bis zum individuellen Studienende wurde, muss sich die Analyse auf die Verum-Gruppe beschränken. Dort geben die Baseline-Werte (MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge) der Rückfall-Patienten im Vergleich zu den Nicht-Rückfall-Patienten keinen Hinweis auf eine mögliche Vorhersagekraft der MSNA, ob ein Patient rückfällig wird oder nicht (MW: 55.1 ± 20.2 vs. 54.9 ± 13.7 , p-Wert: 0.9825). Zur FU I haben die Nicht-Rückfall-Patienten tendenziell niedrigere MSNA-Werte (61.7 ± 12.4 vs. 41.1 ± 23.6 , 0.0579), ein Effekt in der Differenz

| | |
|---|---|
| | (BL-FU I) ist allerdings nicht zu erkennen (-1.8 ± 12.1 vs. 9.2 ± 18.0 , 0.2518). Die Auswertung der MSNA in Bursts pro Minute ergibt vergleichbare Ergebnisse. |
| Darstellung Sicherheit | <p><u>Entblindung:</u> Während der Studie erfolgte für Patient 407_053 (Vareniclin-Placebo) die Notfallentblindung aufgrund von Depressionen / Selbstmordgedanken. Diese fand zum Zeitpunkt der dritten Medikamentenrückgabe, zwischen FU II und FU III, statt.</p> <p>Die AEs/SAEs wurden mit MedDRA 16.1 codiert.</p> <p><u>AEs:</u> Bis auf jeweils einen Patienten erfuhren alle Patienten in beiden Vareniclin-Gruppen mindestens ein AE (Placebo: 94.7%, Verum: 94.4%). In der Nikotinplaster-Gruppe (C) waren es hingegen nur 11 von 18 Patienten mit AE (61.1%). Dieser Ratenunterschied ist laut Fisher's exaktem Test signifikant (p-Wert: A vs. C – 0.0188 bzw. B vs. C – 0.0408). Eine zur Gruppe C ähnliche AE-Rate hat die Raucher-Kontrollgruppe D mit 55.6% (10 von 18), in welcher nach Bedarf ebenfalls mit Nikotinplaster behandelt werden konnte. In der Nie-Raucher-Gruppe wurden auffällig wenig AEs (N=6) dokumentiert (5 von 17 Patienten mit AE, 29.4%).</p> <p>Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei den Raten der AEs mit mindestens einem möglichen kausalen Zusammenhang: 78.9% (A), 88.9% (B) und 33.3% (C).</p> <p>Das am häufigsten vorgekommene AE mit mindestens einem möglichen kausalen Zusammenhang war die Gewichtszunahme mit insgesamt 11 Nennungen in den Vareniclin-Gruppen. Auffällig sind auch sieben Patienten (3x wahrscheinlich, 4x möglich) mit berichteter Übelkeit in der Verum-Gruppe. Dort wurden auch abnorme Träume (4x möglich) und Ein- bzw. Durchschlafstörungen (4x möglich) berichtet. Unter Placebo wurden ebenfalls Durchschlafstörungen (3x möglich) genannt und zudem Kopfschmerzen (5x möglich, 1x in Verum-Gruppe). Mit Ausnahme der Gewichtszunahmen und einer Schlafstörung in der Raucher-Kontrollgruppe (D), gab es diese AEs in den anderen Behandlungsgruppen nicht. In den Gruppen C und D gab es drei bzw. zwei Nennungen von Erythemen (zumeist „an der Applikationsstelle des Nikotinplasters“), deren kausaler Zusammenhang mit wahrscheinlich bis sicher eingeschätzt wurde.</p> <p><u>SAEs:</u> Im Verlauf der Studie traten zwei SAEs auf. Eines unter Placebo, welches als „Kribbelparästhesien bds. symmetrisch distal betont, V.a. funktionelle Störung bei Depression“ (SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Paraesthesie) beschrieben wurde (407_083). Eine Kausalität zur Prüfmedikation wurde mit „möglich“ bewertet.</p> |

| | |
|-------------------------------|--|
| | Das zweite SAE trat in der Raucher-Kontrollgruppe auf und stand nicht im kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation (407_017, Bandscheibenvorfall L5/S1, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Bandscheibenprotrusion). |
| Statistische Methoden: | <p>Die primäre Analyse besitzt nur einen Endpunkt, so dass keine Adjustierung notwendig war. Ebenso wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Für die Analysen wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt. Die primäre und die sekundären Analysen beschränken sich auf den Gruppenvergleich zwischen Vareniclin-Placebo (A) und Vareniclin-Verum (B). Bezüglich der MSNA-Messung und deren parallel aufgezeichneten Parametern steht die Ruhemessung, ohne beeinflussende Expositionen (Smoking cues, Eiswasser), im Mittelpunkt. Die Analysen unter Exposition sind für die MSNA sekundär. Die weiteren Behandlungsgruppen wurden ausschließlich in explorativen Analysen untersucht.</p> <p>Als tendenzieller Unterschied (Tendenz) wurde ein p-Wert < 0.2 festgelegt.</p> <p><u>Behandlung fehlender Werte:</u> Für Variablen, die nur zur Baseline und FU I erhoben wurden, erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte (MSNA, MSNA-Begleitmessungen: BRS etc.). Für die Scores MPSS und HADS sowie die Laborwerte Kohlenmonoxid und Cotinin, die zur BL und den drei Folgeuntersuchungen gemessen wurden, wurde die LOCF-Methode und lineare Interpolation angewandt. Da die Visiten BL sowie FU I-III nicht äquidistant sind, wurden die vorhandenen Messwerte für die lineare Interpolation unterschiedlich gewichtet, um Messwerte die näher an der fehlenden Visite liegen einen stärkeren Einfluss zu gewähren. Beim MPSS wurden zunächst fehlende Werte der Subscores ersetzt und aus diesen der Gesamtscore berechnet.</p> <p><u>Statistische Tests und Analysesoftware:</u> Aufgrund von Erfahrungen aus vorherigen Studien wurde eine Normalverteilung der MSNA-Messwerte angenommen, so dass die Differenz (Baseline – Folgeuntersuchung I) mit dem unabhängigen zwei-Stichproben-t-Test ausgewertet wurde; dabei bedeuten positive Differenzen einen Abfall und negative einen Anstieg der MSNA bzgl. Baseline-Visite. Zudem wurde der Behandlungsgruppenunterschied (Differenz zwischen Placebo und Verum) geschätzt und das entsprechende zweiseitige 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Ein Behandlungsunterschied größer null bedeutet dann einen stärkeren Abfall (bzw. schwächeren Anstieg) in der Placebo-Gruppe im Vergleich zum Verum. Die statistischen Analysen erfolgten mit SAS® 9.3. Die MSNA-Messungen sowie die parallel dazu gemessenen Begleitparameter</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>(BRS, HRV, etc.) wurden mit dem zwei-Stichproben-t-Test ausgewertet. Die Analyse der Verlaufsdaten über mehr als zwei Visiten (MPSS, HADS, CO, Cotinin) erfolgte mit der nichtparametrischen ANOVA [1]. Der Rückfall wurde mit Kaplan-Meier und die Ereignis- bzw. Rückfallraten mit Fisher's exaktem Test analysiert. Paarweise Gruppenvergleiche der Kaplan-Meier-Kurven erfolgten mit dem Log-rank Test.</p> <p>Alle Daten wurden ergänzend deskriptiv und stratifiziert nach Behandlung und Visite analysiert.</p> |
|--|---|

ZUSAMMENFASSUNG:

First-Patient-In: 14.11.2011, Last-Patient-Out: 05.01.2013.

90 Patienten im Screening und randomisiert, fünf Patienten schieden vor der Baseline-Visite aus (zwei davon zogen die Einverständniserklärung zurück). Daraus ergeben sich, wie geplant, 85 ITT-Patienten (davon 68 Raucher in den Gruppen A-D). 53 der 68 (78%) Raucher blieben abstinente bis zur Folgeuntersuchung I (PP-Kollektiv) und 17 bis zum individuellen Studienende (25%). Aufgrund von „Lost to Follow-up“ beendeten zehn Patienten die Studie frühzeitig.

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Die primären und sekundären Analysen bzgl. MSNA und deren Begleitparameter basierten auf dem PP-Kollektiv. Im Mittelpunkt stand der Vergleich der beiden Vareniclin-Gruppen und die Ruhemessung bzgl. der MSNA / Begleitparameter. Für die Korrelation zwischen MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge und der Scores MPSS bzw. HADS war ebenfalls das PP-Kollektiv vorrangig. Analysen zum Rückfall wurden allein am ITT-Kollektiv untersucht.

Die MSNA wurde zunächst in Bursts pro zwei Minuten bestimmt. Aus dieser Messung wurde zunächst der sekundäre Zielparameter MSNA in Bursts pro Minute und weiter der primäre Zielparameter MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge (mit Hilfe der parallel gemessenen Herzfrequenz) berechnet.

MSNA

Beim primären Zielparameter MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge (Tabelle Z1) beträgt der Abfall in der Placebogruppe im Mittel 3.02 ± 10.03 (MW \pm SD), unter Verum ist dieser mit 5.29 ± 13.9 etwas höher, so dass die erwartete Tendenz hier nicht bestätigt werden kann. Die Gruppendifferenz von -2.26 (95%-KI: [-14.37, 9.85]) ist nicht signifikant (p-Wert: 0.6974). Für das ITT-Kollektiv ergibt sich ein ähnliches Ergebnis bzgl. der Differenz (Placebo: 0.66 ± 14.39 , Verum: 2.17 ± 14.69 , Differenz: -1.51 (95%-KI: [-13.61, 10.60], p-Wert: 0.7990).

Tabelle Z1: Primäre Analyse – MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge, ITT- und PP-Kollektiv

| | Behandlung | N (Miss) | MW \pm STD | t-Value | DF | p-Value | Differenz | 95% LCL | 95% UCL |
|-----|------------------------|----------|------------------|---------|----|---------|-----------|----------|---------|
| PP | Vareniclin-Placebo (A) | 9 (5) | 3.02 ± 10.03 | -0.40 | 16 | 0.6974 | -2.2622 | -14.3736 | 9.8491 |
| | Vareniclin-Verum (B) | 9 (4) | 5.29 ± 13.90 | | | | | | |
| ITT | Vareniclin-Placebo (A) | 14 (5) | 0.66 ± 14.39 | -0.26 | 23 | 0.7990 | -1.5069 | -13.6101 | 10.5962 |
| | Vareniclin-Verum (B) | 11 (6) | 2.17 ± 14.69 | | | | | | |

Für den sekundären Zielparameter MSNA in Bursts pro Minute (Tabelle Z2) ist der Abfall von $6.33 \pm$

7.31 unter Placebo, im Gegensatz zur primären Analyse, im Mittel leicht höher als unter Verum (4.17 ± 7.65). Die Gruppendifferenz von 2.17 (95%-KI: [-5.31, 9.65]) ist ebenfalls nicht signifikant (p-Wert 0.5477). Für das ITT-Kollektiv ergeben sich vergleichbare Resultate.

Tabelle Z2: Sekundäre Analyse – MSNA in Bursts pro Minute, ITT- und PP-Kollektiv

| | Behandlung | N (Miss) | MW \pm STD | t-Value | DF | p-Value | Differenz | 95% LCL | 95% UCL |
|-----|------------------------|----------|------------------|---------|----|---------|-----------|---------|---------|
| PP | Vareniclin-Placebo (A) | 9 (5) | 6.33 \pm 7.31 | 0.61 | 16 | 0.5477 | 2.1667 | -5.3117 | 9.6450 |
| | Vareniclin-Verum (B) | 9 (4) | 4.17 \pm 7.65 | | | | | | |
| ITT | Vareniclin-Placebo (A) | 14 (5) | 4.46 \pm 10.61 | 0.17 | 23 | 0.8653 | 0.6688 | -7.3971 | 8.7347 |
| | Vareniclin-Verum (B) | 11 (6) | 3.80 \pm 8.31 | | | | | | |

Für eine Verifizierung der Eignung der MSNA als Parameter zur Bestimmung von Entwöhnungserscheinungen auf den Rauchstopp, wurden auch die MSNA-Veränderungen bzgl. Baseline der anderen Behandlungsgruppen betrachtet. Konsistent zum Erwarteten sind die um Null schwankenden MSNA-Werte in der Raucher-Kontrollgruppe, da zwischen beiden Messungen kein Rauchstopp stattfand. Überraschend ist allerdings der signifikante Abfall in der Nie-Raucher-Kontrollgruppe.

Fazit der primären Analyse / MSNA:

Die primäre Analyse zeigt nicht die erwartete Tendenz eines moderateren Abfalls der MSNA (in Bursts pro 100 Herzschläge) in der Verum-Gruppe. Zumindest in der sekundären Analyse zur MSNA (in Bursts pro Minute), allerdings mit nicht signifikanten Gruppenunterschieden, ist dieser moderatere Abfall zu erkennen. Insgesamt lässt sich aber kein gleichgerichteter Effekt auf die MSNA feststellen.

MSNA - Begleitparameter

Für die während der MSNA-Messung begleitend gemessenen Parameter, zeigen sich nur vereinzelte Tendenzen (p-Wert < 0.2). Bezüglich der BRS kann im PP-Kollektiv ein tendenzieller Gruppenunterschied, mit einem mittleren Anstieg um 5.01 unter Placebo und einem Abfall von 1.43 unter Verum, festgestellt werden (p-Wert: 0.1035, ITT-Kollektiv: 0.2168). Zudem sinkt der manuell gemessene systolische Blutdruck unter Placebo (6.33 ± 9.45) tendenziell stärker als unter Verum (1.83 ± 5.87 , Differenz + 95%-KI: 4.5 [-2.16, 11.16], p-Wert: 0.1752). Der manuelle diastolische sowie die kontinuierlichen Blutdrücke können diese Tendenzen allerdings nicht bestätigen.

In den Werten der aPWV und der HRV-Parameter gibt es keine tendenziell signifikanten Gruppenunterschiede.

HADS

In beiden Vareniclin-Gruppen fällt der HADS bis zur FU I, danach verlaufen diese gegenläufig (Graphik 3). Der p-Wert der Wechselwirkung der nichtparametrischen ANOVA (0.2583) zeigt aber noch keine Tendenz eines unterschiedlichen Verlaufes. Im ITT-Kollektiv sind die Verläufe tendenziell verschieden (p-Wert: 0.0920). Berücksichtigt werden muss, dass die Placebo-Patienten im Vergleich zu Verum früher und öfters rückfällig geworden sind, so dass eine Verzerrung in den Scores möglich ist.

MPSS

Beim MPSS gibt es in beiden Vareniclin-Gruppen einen ähnlichen Verlauf (p-Wert: 0.6664) mit

leichtem Anstieg zur FU I und folgendem etwas stärkeren Abfall bis FU III. **Kohlenmonoxid und Cotinin**

Aufgrund des Rauchstopps ist für beide Parameter ein nachvollziehbar starker Abfall von Baseline zur Folgeuntersuchung I zu erkennen. Während in der Placebo-Gruppe die Werte danach bis zur FU III wiederum leicht ansteigen, gibt es einen weiteren Abfall in der Verum-Gruppe bis FU II mit folgendem Anstieg zur FU III über das Niveau von FU I. Die Anstiege in den Messungen dieser Rauch-Indikatoren lassen sich durch die Rückfälle begründen. Da die Placebo-Patienten früher rückfällig wurden als die Verum-Patienten (siehe Kaplan-Meier-Analyse zum Rückfall, Graphik 7), ist auch der früher beginnende Anstieg nach FU I in der Placebo-Gruppe nachvollziehbar. Trotz der unterschiedlichen Entwicklung in den Verläufen nach FU I, sind die Wechselwirkungen nicht signifikant (p-Werte: CO – 0.2413, Cotinin – 0.4726).

Rückfall

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve lässt sich deutlich erkennen, dass die Patienten der Placebo-Gruppe früher rückfällig wurden im Vergleich zu den Verum-Patienten. Der Log-rank Test bestätigt den visuellen Eindruck eines signifikanten Gruppenunterschiedes (p-Wert: 0.0128). Die Nullhypothese „gleiche Rückfallraten nach sechs Monaten“ konnte mit Fisher's exaktem Test allerdings nicht abgelehnt werden (p-Wert: 0.3791; Raten: Placebo – 89%, 17 von 19; Verum – 75%, 12 von 16).

Korrelation von MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge vs. MPSS/HADS zu FU I

Es können keine signifikanten Korrelationen bei der Gegenüberstellung von MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge und MPSS beobachtet werden. Im PP-Kollektiv zeigt sich für beide Vareniclin-Behandlungsgruppen eine negative nicht signifikante Korrelation mit Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0.35 (Placebo, p-Wert: 0.3663) bzw. -0.57 (Verum, 0.0857). Im Gegensatz dazu gibt es eine sehr leichte positive Korrelation zwischen HADS und MSNA von 0.12 (Placebo, 0.7567) bzw. 0.2517 (Verum, 0.4668).

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Während der Studie erfolgte für Patient 407_053 (Vareniclin-Placebo) die Notfallentblindung aufgrund von Depressionen / Selbstmordgedanken. Diese fand zum Zeitpunkt der dritten Medikamentenrückgabe, zwischen FU II und FU III, statt.

Bis auf jeweils einen Patienten erfuhren alle Patienten in beiden Vareniclin-Gruppen mindestens ein AE (Placebo: 94.7%, Verum: 94.4%). In der Nikotinpflaster-Gruppe wurde bei nur 11 von 18 (61.1%) Patienten ein AE dokumentiert. Dieser Ratenunterschied ist laut Fisher's exaktem Test signifikant (p-Wert: A vs. C – 0.0188 bzw. B vs. C – 0.0408).

Eine zur Gruppe C ähnliche AE-Rate hatte die Raucher-Kontrollgruppe mit 55.6% (10 von 18), in welcher nach Bedarf ebenfalls mit Nikotinpflaster behandelt werden konnte. Die Anzahl der AEs (N=6) sowie die AE-Rate (5 von 17, 29.4%) in der Nie-Raucher-Gruppe sind auffällig gering. Ähnliche Verhältnisse der AE-Raten zeigten sich auch bei den AEs mit mindestens einem möglichen kausalen Zusammenhang: 78.9% (Placebo), 88.9% (Verum) und 33.3% (Nikotinpflaster). Die Ratenunterschiede zwischen Placebo und Raucher-Kontrollgruppe sind dabei möglicherweise auf eine höhere Sensibilität in der Placebo-Gruppe zurückzuführen, da dort bekannt war, dass möglicherweise das Verum verabreicht wurde.

Das am häufigsten vorgekommene AE mit mindestens einem möglichen kausalen Zusammenhang war die Gewichtszunahme mit insgesamt 11 Nennungen in den Vareniclin-Gruppen. Auffällig sind auch sieben Patienten (3x wahrscheinlich, 4x möglich) mit berichteter Übelkeit in der Verum-Gruppe. Dort wurden auch abnorme Träume (4x möglich) und Ein- bzw. Durchschlafstörungen (4x

möglich) berichtet. Unter Placebo wurden ebenfalls Durchschlafstörungen (3x möglich) genannt, zudem Kopfschmerzen (5x möglich, 1x in Verum-Gruppe). Mit Ausnahme der Gewichtszunahmen und einer Schlafstörung in der Raucher-Kontrollgruppe (D), gab es die genannten AEs in den anderen Behandlungsgruppen nicht. In den Gruppen C und D gab es drei bzw. zwei Nennungen von Erythemen (zumeist „an der Applikationsstelle des Nikotinpflasters“), deren kausaler Zusammenhang mit wahrscheinlich bis sicher eingeschätzt wurde.

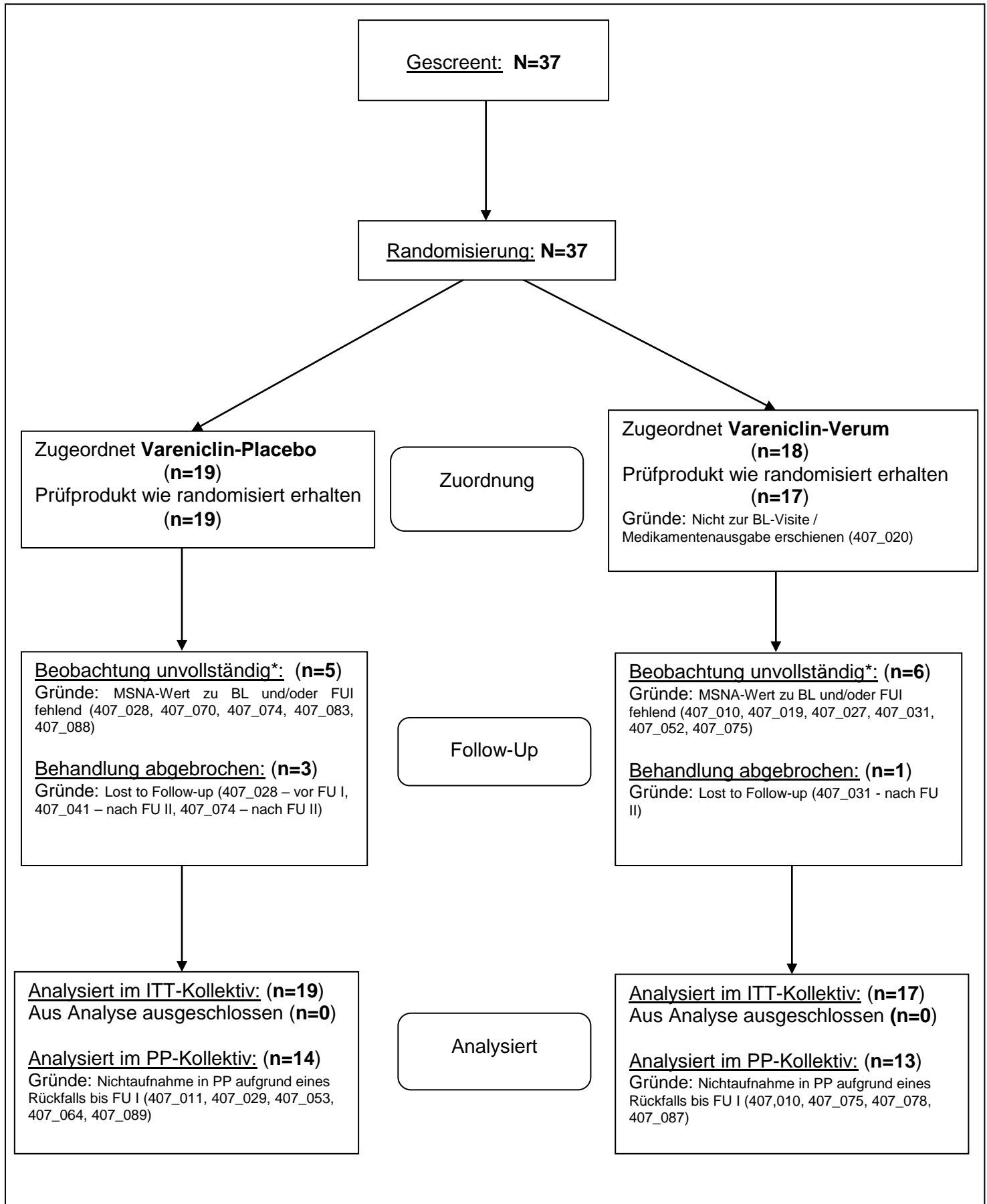
Im Verlauf der Studie traten zwei SAEs auf. Eines unter Placebo, welches als „Kribbelparästhesien bds. symmetrisch distal betont, V.a. funktionelle Störung bei Depression“ (SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Paraesthesie) beschrieben wurde (407_083). Eine Kausalität zur Prüfmedikation wurde mit „möglich“ bewertet. Das zweite SAE trat in der Raucher-Kontrollgruppe auf und stand nicht im kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation (407_017, Bandscheibenvorfall L5/S1, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Bandscheibenprotrusion).

SCHLUSSFOLGERUNG:

- **Ergebnisse:** In dieser randomisierten Studie wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung der MSNA während des akuten Tabak-Entzugs zwischen Placebo und Vareniclin beobachtet. Ebenso hatte der akute Entzug weder in der Placebo- noch in der Vareniclin-Gruppe signifikante Effekte auf die Baroreflex-Sensitivität oder die Herzfrequenzvariabilität. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der sympathovagalen Balance im Entzug und konsekutiven Rückfällen.
- **Interpretation der Studienergebnisse:** Nach den hier erhobenen Daten ist der akute Entzug nicht mit einem signifikant erhöhten Streßlevel assoziiert, und Vareniclin hat keinen signifikanten Einfluß auf die sympathovagale Balance im Entzug. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die vorgesehene Power nicht erreicht wurde. Insofern handelt es sich um eine unterpowerete Negativstudie.
- **Generalisierbarkeit der Studienergebnisse:** Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist durch das kleine Studienkollektiv und die Monozentrität der Studie eingeschränkt. Allerdings entsprechen die beobachteten Rückfallkurven prinzipiell den erwarteten Verläufen, so daß zumindest die Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewährleistet ist.
- **Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und andere Publikationen zur untersuchten Fragestellung:** Die Ergebnisse sind mit den Aussagen aktueller Übersichtsarbeiten zum kardiovaskulären Risiko von Vareniclin vereinbar (siehe Svanstrom et al. BMJ 2012; 345: e7176; Prochaska & Hilton, BMJ 2012; 344: e2856; Mills et al. Circulation 2014; 129: 28-41; Ware et al. Am J Ther 2013; 20: 235-246). Es liegen keine anderen Publikationen zur untersuchten Fragestellung vor.

CONSORT Flow Diagramm zu den Vareniclin-Gruppen

* Unvollständige Beobachtung bzgl. primären Zielparameter MSNA in Bursts pro 100 Herzschläge (gemessen zu BL + FU I)





Literatur

1. *Brunner, E. und Langer, F.*: Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. R.Oldenbourg-Verlag, München Wien (1999)



Anhang

Tabelle A1: Baseline-Charakteristika

| | Gruppe A (Vareniclin Placebo) (N=19) | | | Gruppe B (Vareniclin Verum) (N=17) | | | Gruppe C (Nikotinpflaster) (N=17) | | | Gruppe D (Raucher-Kontrollgruppe) (N=15) | | | Gruppe E (Nie-Raucher) (N=17) | | | Total (N=85) | | |
|-------------------------------------|---|--------|----------------|---------------------------------------|-------|----------------|--------------------------------------|-------|---------------|---|-------|---------------|----------------------------------|-------|---------------|-----------------|-------|---------------|
| Charakteristik | N | % | MW ± SD | N | % | MW ± SD | N | % | MW ± SD | N | % | MW ± SD | N | % | MW ± SD | N | % | MW ± SD |
| Geschlecht | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => weiblich | 7 | 36.84 | | 8 | 47.06 | | 5 | 29.41 | | 7 | 46.67 | | 7 | 41.18 | | 34 | 40.00 | |
| => männlich | 12 | 63.16 | | 9 | 52.94 | | 12 | 70.59 | | 8 | 53.33 | | 10 | 58.82 | | 51 | 60.00 | |
| Alter bei Einschluss | 19 | . | 43 ± 8.85 | 17 | . | 45.59 ± 9.33 | 17 | . | 42.29 ± 8.86 | 15 | . | 44.47 ± 8.12 | 17 | . | 38.29 ± 8.96 | 85 | . | 42.69 ± 8.99 |
| Körpergewicht (BL-Visite) | 19 | . | 87.67 ± 16.13 | 17 | . | 81.7 ± 16.01 | 17 | . | 77.9 ± 14.13 | 15 | . | 79.04 ± 17.37 | 17 | . | 78.87 ± 15.67 | 85 | . | 81.24 ± 15.92 |
| Körpergröße (BL-Visite) | 19 | . | 177.95 ± 10.22 | 17 | . | 176.29 ± 10.23 | 17 | . | 175.76 ± 8.73 | 15 | . | 175.07 ± 11.2 | 17 | . | 175.82 ± 6.96 | 85 | . | 176.25 ± 9.38 |
| Zigaretten pro Tag | 19 | . | 23.37 ± 6.5 | 17 | . | 27.41 ± 10.61 | 17 | . | 25.18 ± 12.2 | 15 | . | 23.4 ± 9.09 | 0 | . | | 68 | . | 24.84 ± 9.69 |
| Alter bei Rauchbeginn | 19 | . | 15.84 ± 2.24 | 17 | . | 15.65 ± 2.18 | 17 | . | 15.29 ± 2.64 | 15 | . | 15.87 ± 2.53 | 0 | . | | 68 | . | 15.66 ± 2.35 |
| Vorherige Aufhörversuche? | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => ja | 19 | 100.00 | | 15 | 88.24 | | 16 | 94.12 | | 14 | 93.33 | | 0 | 0.00 | | 64 | 94.12 | |
| => nein | 0 | 0.00 | | 2 | 11.76 | | 1 | 5.88 | | 1 | 6.67 | | 0 | 0.00 | | 4 | 5.88 | |
| Anzahl vorheriger Aufhörversuche | 19 | . | 3.47 ± 3.34 | 15 | . | 3.67 ± 3.04 | 16 | . | 4.25 ± 5.07 | 14 | . | 3.93 ± 2.92 | 0 | . | | 64 | . | 3.81 ± 3.63 |
| Form der Zigarette | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => Feinschnitt | 3 | 15.79 | | 5 | 29.41 | | 2 | 11.76 | | 1 | 6.67 | | 0 | 0.00 | | 11 | 16.18 | |
| => Fertigzigarette | 14 | 73.68 | | 12 | 70.59 | | 14 | 82.35 | | 14 | 93.33 | | 0 | 0.00 | | 54 | 79.41 | |
| => Zigarrillo | 1 | 5.26 | | 0 | 0.00 | | 1 | 5.88 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 2 | 2.94 | |
| => ohne Angabe | 1 | 5.26 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 1 | 1.47 | |
| Gewohnter Zigarettenanzünder | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => Gas-Feuerzeug | 19 | 100.00 | | 16 | 94.12 | | 16 | 94.12 | | 13 | 86.67 | | 0 | 0.00 | | 64 | 94.12 | |
| => Benzin-Feuerzeug | 0 | 0.00 | | 1 | 5.88 | | 1 | 5.88 | | 2 | 13.33 | | 0 | 0.00 | | 4 | 5.88 | |
| FTNA-Score | 19 | . | 6.42 ± 1.5 | 17 | . | 6.88 ± 1.22 | 17 | . | 7.47 ± 1.59 | 15 | . | 6.33 ± 1.54 | 0 | . | | 68 | . | 6.78 ± 1.5 |
| Trinkt der Patient Alkohol? | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => ja | 11 | 57.89 | | 10 | 58.82 | | 8 | 47.06 | | 8 | 53.33 | | 6 | 35.29 | | 43 | 50.59 | |
| => nein | 8 | 42.11 | | 7 | 41.18 | | 9 | 52.94 | | 7 | 46.67 | | 10 | 58.82 | | 41 | 48.24 | |
| => ohne Angabe | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 | | 1 | 5.88 | | 1 | 1.18 | |
| Sind oder waren Allergie vorhanden? | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | | . | . | |
| => ja | 9 | 47.37 | | 5 | 29.41 | | 3 | 17.65 | | 3 | 20.00 | | 8 | 47.06 | | 28 | 32.94 | |
| => nein | 10 | 52.63 | | 12 | 70.59 | | 14 | 82.35 | | 12 | 80.00 | | 9 | 52.94 | | 57 | 67.06 | |

Anhang Chargenübersicht

| Pat ID | Ch.-B.-Nr. BS-106018 | Ch.-B.-Nr. BS-106019 | Ch.-B.-Nr. BS-106092 | Ch.-B.-Nr. BS-106093 | Ch.-B.-Nr. BS-106431 |
|--------|---|---|---|---|---|
| | Tabletten Varenicline / Placebo 0,5 mg | Tabletten Varenicline / Placebo 1,0 mg | Tabletten Varenicline / Placebo 0,5 mg | Tabletten Varenicline / Placebo 1,0 mg | Tabletten Varenicline / Placebo 1,0 mg |
| 009 | ja | ja | nein | nein | ja |
| 010 | ja | ja | nein | nein | ja |
| 011 | ja | ja | nein | nein | ja |
| 015 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 019 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 021 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 022 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 027 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 028 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 029 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 031 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 035 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 036 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 037 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 040 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 041 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 044 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 046 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 047 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 052 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 053 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 057 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 059 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 064 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 066 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 068 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 070 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 074 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 075 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 078 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 083 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 084 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 085 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 087 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 088 | ja | nein | nein | nein | ja |
| 089 | ja | nein | nein | nein | ja |